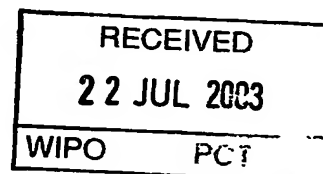


URAD REPUBLIKE SLOVENIJE ZA INTELEKTUALNO LASTNINO

# Potrdilo Certificate



Urad Republike Slovenije za intelektualno lastnino potrjuje, da je priloženi dokument istoveten z izvirnikom patentne prijave, kot sledi:

*Slovenian Intellectual Property Office hereby certifies that the document annexed hereto is a true copy of the patent application, as follows:*

(22) Datum prijave (*Application Date*):

17.7.2002 (17.jul.2002)

(21) Številka prijave (*Application No.*):

P-200200179

(54) Naziv (*Title*):

Stabilizacija profila sproščanja učinkovin iz formulacije

Ljubljana, 16.7.2003

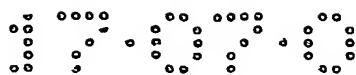


Janez Milac  
svetovalec direktorja



**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**BEST AVAILABLE COPY**



<b>1. Naslov za dopisovanje:</b>  LEK d.d., Sektor Intelektualna lastnina Verovškova 57 1526 Ljubljana tel.: 580 2489 faks: 568 2123  šifra: MO/794	<b>Zahteva za podelitev patenta</b>
	<b>Prijava prejeta (izpolni Urad):</b>  17.07.2002
	<b>Številka vloge (izpolni Urad):</b> P- 100200179
<b>2. Prijavitelj</b> (vpišite najprej priimek, nato ime in naslov, za pravne osebe vpišite firmo in sedež):  LEK farmacevtska družba d.d. Verovškova 57, 1526 Ljubljana	
<b>3. Zastopnik:</b>	<b>Registrska številka:</b>
<b>4. Izumitelj</b> (vpišite najprej priimek, nato ime in naslov):  Resman, Aleksander, Ljubljana (drugi v prilogi)	
<b>5. Naziv izuma:</b>  Stabilizacija profila sproščanja učinkovin iz formulacije	
<b>6. Zahtevana prednostna pravica in podlaga:</b>	
<b>7. Dodatne zahteve:</b> <input type="checkbox"/> prijava je za patent s skrajšanim trajanjem <input type="checkbox"/> predhodna objava po preteku ____ mesecev <input type="checkbox"/> prijava je izločena iz prijave številka: _____ <input type="checkbox"/> prijava je za dopolnilni patent k temeljnemu patentu ali prijavi številka: _____	
<b>8. Izjave:</b> <input type="checkbox"/> nepreklicna izjava o licenci; lastnoročni podpis prijavitelja _____ <input type="checkbox"/> izjava o skupnem predstavniku <input type="checkbox"/> izumitelj na želi biti naveden; lastnoročni podpis izumitelja: _____	

**9. Priloge:**

- ☒ opis izuma, ki ima 4 strani (x2)  
☒ patentni zahtevki (zahtevki), ki ima(jo) 1 stran(i); število zahtevkov: 20 (x2)  
☐ skice (če so zaradi opisa izuma potrebne); število listov: \_\_\_\_  
☒ izvleček (x2)  
☐ potrdilo o plačilu pristojbine  
☐ dokazilo o deponiranju mikroorganizma (če gre za mikrobiološki izum, ki ga ni mogoče opisati)  
☐ pooblastilo zastopniku  
☐ dokazilo o prednostni pravici  
☒ podatki o drugih prijaviteljih  
☐ podatki o drugih izumiteljih  
☐ \_\_\_\_\_

10. ☐ Poslano po telefaksu

17-07-2002

Osebnost oddaja:

☐

LEK d.d.

Košak, Alenka, univ.dipl.ing.kem.

Podpis:

Oddano priporočeno dne:  
16-07-2002

Priimek in ime ter podpis prijavitelja (zastopnika)

**PRILOGA - Podatki o vseh izumiteljih:**

1. Resman, Aleksander, Kogojeva 6, 1000 Ljubljana
2. Ferčej Temeljotov, dr. Darja, Avčinova 10, 1000 Ljubljana
3. Humar, Vlasta, Godič 63, 1242 Stahovica
4. Opresnik, dr. Marko, Čebelarska 5b, 1000 Ljubljana



## STABILIZACIJA PROFILA SPROŠČANJA UČINKOVIN IZ FORMULACIJE

### *Področje tehnike*

MPK: A 61 K 9/52; (C 07 G 11/00)

Ta izum spada na področje farmacevtske tehnologije ter obravnava stabilizacijo profila sproščanja iz formulacije z visokodozno in v vodnem mediju slabo topno učinkovino.

V ožjem smislu ta izum obravnava metodo za fizikalno predobdelavo učinkovine, ki tej učinkovini spremeni tehnološko pomembne fizikalne lastnosti tako, da je zagotovljena izdelava stabilnejše formulacije s stabilnim in ponovljivim profilom sproščanja skozi celoten rok uporabe zdravila.

### *Prikaz problema*

Znano je, da imajo mnoge učinkovine tehnološko neugodne lastnosti in/ali pa je sproščanje učinkovine iz dozirne oblike slabo ali neustrezno.

Pri primerjavi profilov smo ugotovili, da se hitrost sproščanja visokodozne in v vodnem mediju slabo topne učinkovine iz formulacije s staranjem spreminja, kar je še bolj izraženo v pogojih pospešenega testiranja stabilnosti.

Naš izum izhaja iz potrebe, da bi našli čimbolj enostavno in učinkovito metodo predobdelave take učinkovine, s katero bomo čimbolj zmanjšali vpliv časa shranjevanja oziroma staranja, tako da bo hitrost sproščanja ves čas roka uporabe zagotavljala optimalne in ponovljive koncentracije učinkovine v krvi za doseganje terapevtskih učinkov skozi daljše časovno obdobje.

### Stanje tehnike

Pri iskanju načinov, kako stabilizirati profil sproščanja učinkovine iz farmacevtske formulacije, smo našli nekaj referenc, večinoma člankov. Raghunatan *et al.* so s PEG predobdelali kompleks med ionsko-izmenjalno smolo in fenilpropanolaminom, s čimer so upočasnili sproščanje učinkovine (*J.Pharm.Sci.* (1981) 70(4), 379-84). Dahl *et al.* opisujejo vplive vročine in izsuševanja na profile sproščanja prevlečenih tablet z acetaminofenom v primerjavi z ne-predobdelanimi (*Drug Dev.Ind.Pharm.* (1990) 16(14) 2097-107). Stamato opisuje vpliv velikosti delcev ali emulzijskih kapljic in s tem por v drugi fazi dvofazne obloge na izboljšanje profila sproščanja (*Proc.Int.Symp.Contr.Rel. Bioact.Mater.*, 19th (1992) 383-4). Wagner *et al.* opisujeta vpliv koncentracije disperzije in temperature zamreževanja eudragita na zmanjšanje sproščanja učinkovine ter na ponovljiv in stabilen profil sproščanja (*World Meet.Pharm., Biopharm.Pharm.Technol.*, 1st (1995) 383-4). Garcia-Anton *et al.* opisujejo izboljšanje profila sproščanja z mikrokapsuliranjem hidrofilne ali hidrofobne učinkovine (*Sci.Conf.Asian Soc.Cosmet.Sci.*, 3rd (1997) 93-5). Araujo *et al.* opisujejo stabilen profil zadržanega sproščanja fenilpropanolamina v koncentraciji 40-80 % iz sferoniziranih / ekstrudiranih zrn učinkovine in MCC, obloženih z EC (*Pharm. Technol.* (1999) 23(9) 60,62,64,66,68,70). Patentna prijava EP-A-1.020.186 razkriva tablete za zadržano sproščanje tramadola s stabilnim profilom sproščanja med shranjevanjem, ki vsebujejo MCC ter oblogo iz disperzije EC. Patentna prijava WO 2000/74709 razkriva poliestrske mikrosfere za stabilizacijo in izboljšanje profila sproščanja kapsuliranih učinkovin, npr. inzulina. Schmidt *et al.* opisujeta stabilen profil sproščanja pri shranjevanju 3 mesece pri 20 °C ter zmanjšano sproščanje učinkovine iz prevlečenih pelet v PEG pri 40 °C (*Int.J.Pharm.* (2001) 216(1-2) 9-16). Maejima *et al.* opisujeta vpliv filmske obloge iz smukca in trietil citrata na stabiliziranje hitrosti sproščanja teofilina v koncentraciji 20 % iz pelet, obloženih z akrilnimi polimeri (*Pharm.Dev.&Technol.* (2001) 6(2) 211-21). Wesseling *et al.* opisujeta vplive časa mehčanja, pogojev zamreževanja, časa shranjevanja in lastnosti jedra na sproščanje učinkovine ter zmanjšanje in s tem stabilen profil sproščanja teofilina ali klorfeniramina zaradi toplotne po-obdelave, to je zamreženja obloženih pelet. Chen *et al.* opisujejo vpliv sestave in strukture nosilcev na profil sproščanja diazepama iz mikrosfer (*Shenyang Yaoke Daxue Xuebao* (2001) 18(3), 162-5).

Patentna prijava EP-A-454.396 opisuje izboljšanje lastnosti pri tabletiranju, če učinkovino predmešamo s citronsko kislino. JP-prijava 60-163823 pa npr. opisuje tablete s klaritromicinom in citronsko kislino.

V patentni in drugi literaturi s tega področja torej nismo našli nobene reference, ki bi reševala naš problem - torej obravnavala ali opisovala predobdelavo ali vlaženje učinkovine pri pripravi formulacije, ki bi omogočala oziroma zagotavljala stabilen in ponovljiv profil sproščanja učinkovine ves čas roka uporabe. Prav tako nismo našli reference, ki bi obravnavala lastnosti učinkovine, ki bi posebej zahtevale stabilizacijo profila sproščanja.

#### *Opis nove rešitve z izvedbenimi primeri*

Predmet izuma je metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine, ki učinkovini spremeni tehnološko pomembne fizikalne lastnosti tako, da ima iz nje izdelana formulacija stabilnejši profil sproščanja učinkovine skozi celoten rok uporabe zdravila, kot bi bil ob enaki sestavi, a brez predobdelave.

Tehnološko pomembne fizikalne lastnosti farmacevtskih učinkovin so npr. velikost, oblika in poroznost delcev, pretočne lastnosti (vsipljivost, nasipni kot), zbita in nasipna gostota, hidrofilnost / hidrofobnost, stični koti, topnost in hitrost raztapljanja, sposobnost plastične / elastične deformacije in podobno.

Fizikalne metode, ki se v farmacevtski tehnologiji uporabljajo za spreminjanje ali prilagajanje tehnološko pomembnih lastnosti učinkovin so npr. drobljenje, sejanje, mletje, mikroniziranje, trituiranje, adsorpcija na nosilce z visoko aktivno površino, granulacija, liofilizacija, prekristalizacija in podobno. Z razmeroma znano metodo smo torej dosegli presenetljiv rezultat - stabilnejši in bolj ponovljiv profil sproščanja učinkovine.

Izbira učinkovine, na katero se lahko nanaša izum, ni odvisna toliko od terapevtskega razreda, v katerega je uvrščena, ali kemijske strukture oziroma skeleta, ampak bolj od njenih lastnosti, predvsem fizikalnih.

Parametri za učinkovino, pri katerih se predobdelava lahko izkaže za smiselno:

- Če je njen delež v masi celotne formulacije nad 30 %, prednostno nad 40 %.
- Če je v bistvu netopna v uporabljenem topilu, prednostno v vodi, kjer to pomeni manj kot 0,1 g/L.

- Če mikronizirano težko direktno tabletiramo ali kapsuliramo.
- Če so njeni delci veliki ( $d(0.5) > 100 \mu\text{m}$ ,  $d(0.9) > 200 \mu\text{m}$ ), krhki in/ali porozni ter kot taki s časom spreminjajo disolucijo in jih moramo zato mikronizirati. Krhki so delci, ki se začno drobiti, kadar so suspendirani v vodi in izpostavljeni ultrazvoku moči 5 W v prostornini 1 litra (gostota moči je 5 W/L). Porozni so delci, pri katerih specifična površina por predstavlja več kot 20% celotne specifične površine.

Primer ene izmed učinkovin, ki ustreza navedenim pogojem, je klaritromicin, npr. v farmacevtskih oblikah z nadzorovanim sproščanjem.

Kadar s tehnologijo direktnega tabletiranja izdelujemo tablete s klaritromicinom, ki ima delce velike preko  $200 \mu\text{m}$ , tedaj s staranjem disolucija opazno narašča.

Kadar pa izdelujemo tablete s klaritromicinom, ki ima delce velike preko  $200 \mu\text{m}$ , s tehnologijo vodne granulacije, tedaj s staranjem disolucija opazno pada - najverjetneje zaradi delne prekristalizacije klaritromicina med vodno granulacijo in sušenjem. Na obseg upočasnitve sproščanja dodatno vplivajo nekatere sestavine tablete (eksperimentalno je dokazano, da npr. citronska kislina poveča upočasnitev).

Presenetljivo smo ugotovili, da spremembe v hitrosti sproščanja minimiziramo, če uporabimo mikroniziran klaritromicin, z delci velikosti  $d(0,9)$  do največ približno  $30 \mu\text{m}$ , ki ga vlažimo z minimalno količino vode. S tem obdržimo prekristalizacijo na najnižjem možnem nivoju. V primeru mikronizacije klaritromicina z velikimi delci zmanjšamo tudi poroznost in krhkost delcev. Mikroniziran klaritromicin lahko kot tak izhaja že kot produkt iz osnovnega sinteznega postopka ali pa ga mikroniziramo kasneje, iz klaritromicina z velikimi delci.

Spremembe v hitrosti sproščanja, ki jih pod stresnimi pogoji testiranja ( $40^\circ\text{C}$  in 75 %-na zračna vlaga) pri stabilizirani formulaciji še zaznamo, niso relevantne za relativno biološko uporabnost, kar je potrdila študija *in-vivo* na zdravih prostovoljcih.

Uvedba vodne predobdelave pa je ob gornjih ugotovitvah povsem iz tehnoloških razlogov potrebna vedno tudi v primeru, ko v tableto vgrajujemo mikronizirani klaritromicin. Fizikalne lastnosti mikroniziranega klaritromicina so namreč neustrezne za direktno tabletiranje ali kapsuliranje. S postopkom vlaženja, ki mu sledi sušenje, spremenimo te lastnosti v tehnološko ugodne (boljša pretočnost,

stisljivost) in stabiliziramo učinkovino. Posušen klaritromicin nato vstopa v pripravo suhe zmesi za tabletiranje ali kapsuliranje.

Za predobdelavo uporabimo mikroniziran klaritromicin ali pripravimo zmes klaritromicina in ene ali več pomožnih snovi, ki jo med mešanjem vlažimo z vodo ali vodno raztopino ene ali več pomožnih snovi (veziva, polimeri in/ali površinsko aktivne snovi). Dobljeno klaritromicinsko osnovo delno posušimo, presejemo in dosušimo do želene stopnje vlažnosti, npr. 2,5 %. Suhemu, predobdelanemu klaritromicinu dodamo presejano zmes preostalih sestavin formulacije, premešamo ter tabletiramo ali kapsuliramo.

Za predobdelavo klaritromicina je uporabna sleherna farmacevtsko sprejemljiva pomožna snov iz osnovnih skupin pomožnih snovi, kot so:

- Polnila, npr. laktoza, mikrokristalna celuloza, Ca-karbonat, Ca-sulfat, gliceril palmitostearat, manitol, maltodekstrin, različne vrste škroba in celuloze, Mg-oksidi in podobna.
- Dezintegranti, npr. Na- ali Ca-karboksimetilceluloza, aerosil, krospovidon, celulozni in škrobni derivati ter podobni.

Za predobdelavo klaritromicina (ali njegove zmesi z zgornjimi ekscipienti) z vlaženjem je primerno slabo topilo (npr. voda) ali raztopina ene ali več pomožnih snovi iz naslednjih skupin v tem topilu:

- Emulgatorji, npr. akacija, karbomer, maščobni alkoholi, polioksietilen alkil etri, polioksietilenski derivati ricinovega olja, polioksietilen sorbitan estri maščobnih kislin, polioksietilen stearati, sorbitan estri, trietanolamin in podobni.
- Veziva, npr. akacija, alginska kislina, karbomer, celulozni derivati, želatina, rastlinska olja, silikati, polivinilpirolidon in podobna.
- Površinsko aktivne snovi, ki so lahko anionskega tipa - npr. Na-lavril sulfat ali Na-dokusat, kationskega tipa - npr. benzalkonijev klorid ali benzetonijev klorid, ali neionskega tipa - npr. gliceril monooleat, polivinil alkohol, sorbitan estri, polioksietilen sorbitan ali estri maščobnih kislin in podobni.
- Soli s pufrskim učinkom, ki so Na- in Ca-soli večbaznih organskih kislin, npr. citronske ali fosforne in podobnih.



Predobdelan klaritromicin je vstopna surovina za direktno zmes za tabletiranje ali kapsuliranje, kjer med samim postopkom komprimiranja nastaja matriks, npr. lipidno-hidrofilno ogrodje, ki nadzira sproščanje klaritromicina skozi 24 ur, kakršen je npr. opisan v patentu SI 20150.

Tablete z visoko dozo predobdelane učinkovine so lahko zelo elastične in zato slabo stisljive, tako da imajo razmeroma nizko trdnost. Take tablete se običajno zelo težko filmsko oblagajo.

Naslednji vidik izuma je obloga, s katero smo uspeli premagati te težave:

Tabletna jedra z visoko dozo predobdelane učinkovine se v fizikalnih lastnostih lahko razlikujejo od tabletnih jeder, izdelanih po običajnih, že znanih postopkih.

Spremenjene fizikalne lastnosti tabletnih jeder so narekovale potrebo po bolj trdi filmski oblogi, kar smo dosegli tako, da smo v običajno sestavo formulacije za filmsko oblogo (v kateri je tvorec filma polimer z nižjo molsko maso in viskoznostjo okrog 6 mPas) dodali polimer z višjo molsko maso in viskoznostjo večjo od okrog 6 mPas, prednostno z viskoznostjo okrog 15 mPas. S tem se je močno izboljšala učinkovitost oblaganja tabletnih jeder z visoko dozo predobdelane učinkovine.

Med polimeri so uporabni celulozni etri, kot sta npr. hidroksipropilmetilceluloza in hidroksipropilceluloza.

Razmerje med polimeroma z višjo in nižjo molsko maso je v filmski oblogi vsaj okrog 1:9, prednostno okrog 3:7.

Ostale sestavine v filmski oblogi so lahko običajne, npr. mehčala, polnila, barvila, loščila. Kot topila se lahko uporabljata npr. voda ali etanol.

Hkrati s to filmsko oblogo zagotovimo tudi prekritje morebitnega neprijetnega okusa učinkovine.

Izum pojasnjujejo, vendar z ničimer ne omejujejo, naslednji izvedbeni primeri:

#### *Primer 1*

Sestava ene tablete:

Jedro:

mikronizirani klaritromicin

500,0 mg

HPMC E50 Premium	200,0 mg
gliceril behenat	250,0 mg
polivinilpirolidon K-25	60,0 mg
mikrokristalna celuloza	35,5 mg
stearinska kislina	15,0 mg
SiO <sub>2</sub> (aerosil 200)	5,0 mg
Ca-stearat	25,0 mg
smukec	5,0 mg
polioksietilen 20 oleat (polisorbat 80 V)	24,5 mg
demineralizirana voda	110,0 mg

Klaritromicin in večji del PVP predobdelamo z vodno raztopino (manjšega dela) PVP in polisorbata med mešanjem v procesorju in nato sušimo v toku toplega zraka. Suho klaritromicinsko osnovo homogeno premešamo z ekscipienti: HPMC, gliceril behenat, avicel, Ca-stearat, stearinska kislina, aerosil in smukec. Zmes tabletiramo.

#### *Primer 2*

Kot primer 1, le da pripravimo suho zmes klaritromicina in celotne količine PVP ter vlažimo z vodo.

#### *Primer 3*

Kot primer 1, le da pripravimo suho zmes klaritromicina in celotne količine PVP ter vlažimo z vodno raztopino Na-lavril sulfata.

#### *Primer 4*

Kot primer 1, le da pripravimo suho zmes klaritromicina in celotne količine PVP ter vlažimo z vodno raztopino polisorbata 80.

#### *Primer 5*

Jedro, pripravljeno s sestavami oz. po postopkih iz primerov 1-4, lahko oblagamo:

Obloga:

Hidroksipropilmetilceluloza (6 mPas)	14,0 mg
Hidroksipropilmetilceluloza (15 mPas)	6,0 mg
Hidroksipropilceluloza	5,6 mg
Polietilenglikol	2,0 mg
Železov oksid	0,5 mg
Titanov dioksid	8,1 mg
Aroma vanilije	1,0 mg
Smukec	2,8 mg
Etanol	335,3 mg
Demineralizirana voda	45,7 mg
Smukec	0,7 mg

Iz , hidroksipropilmetilceluloz, hidroksipropilceluloze, železovega oksida, titanovega dioksida, polietilenglikola, smukca in arome pripravimo disperzijo v zmesi etanola in demineralizirane vode, s katero obložimo tabletna jedra. Na koncu tablete poliramo s smukcem.

LEK farmacevtska družba d.d.



# PATENTNI ZAHTEVKI

1. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine, značilna po tem, da tej učinkovini spremeni tehnološko pomembne fizikalne lastnosti tako, da je zagotovljena izdelava formulacije s stabilnejšim profilom sproščanja učinkovine skozi celoten rok uporabe zdravila, kot bi ga dobili ob enaki sestavi, a brez predobdelave.
2. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 1, značilna po tem, da je delež učinkovine v masi celotne formulacije nad okrog 30 %.
3. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 2, značilna po tem, da je delež učinkovine v masi celotne formulacije nad okrog 40 %.
4. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 1, značilna po tem, da je učinkovina v bistvu netopna v uporabljenem topilu.
5. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 4, značilna po tem, da je uporabljeno topilo voda, v kateri je topnost učinkovine manj kot okrog 0,1 g/L.
6. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 1, značilna po tem, da to učinkovino, če je mikronizirana, težko direktno tabletiramo ali kapsuliramo.
7. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 1, značilna po tem, da so njeni delci veliki, krhki in/ali porozni.
8. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 1, značilna po tem, da obsega vlaženje z vodo.
9. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 8, značilna po tem, da lahko vodna raztopina vsebuje različne farmacevtsko sprejemljive ekscipiente, kot so veziva, pufri, emulgatorji, površinsko aktivne snovi in drugi.
10. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevkih 1-9, značilna po tem, da je učinkovina klaritromicin.
11. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 10, značilna po tem, da je klaritromicin mikroniziran.

12. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 11, značilna po tem, da predobdelan, mikroniziran klaritromicin vstopa kot surovina v direktno zmes za tabletiranje ali kapsuliranje.
13. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevkih 1-12, značilna po tem, da dobljena jedra oblagamo.
14. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 13, značilna po tem, da obloga vsebuje tudi polimer z večjo viskoznostjo.
15. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevku 14, značilna po tem, da obloga vsebuje vsaj okrog 10 % polimera z večjo viskoznostjo.
16. Metoda za fizikalno predobdelavo učinkovine po zahtevkih 14-15, značilna po tem, da ima polimer v oblogi viskoznost večjo od 6 mPas.
17. Filmska obloga za farmacevtsko formulacijo, ki v oblogi vsebuje tudi polimer z viskoznostjo večjo od 6 mPas.
18. Farmacevtska formulacija s klaritromicinom ali njegovimi analogi, značilna po tem, da je pripravljena po postopku iz zahtevkov 1-16.
19. Farmacevtska formulacija, pripravljena po postopku iz zahtevkov 1-16, za uporabo za zdravljenje in preventivo bakterijskih okužb.
20. Uporaba filmske obloge sestavljene iz kombinacije polimerov z višjo in nižjo molsko maso za oblaganje tabletnih jeder izdelanih po zahtevkih 1-12.

LEK farmacevtska družba d.d.



# *IZVLEČEK*

Izum prikazuje metodo za fizikalno predobdelavo učinkovine, ki učinkovini spremeni tehnološko pomembne fizikalne lastnosti tako, da je zagotovljena izdelava formulacije s stabilnejšim profilom sproščanja učinkovine skozi celoten rok uporabe zdravila, kot bi bil ob enaki sestavi, a brez predobdelave.